

IBDニュース vol.43

クローン病と潰瘍性大腸炎に関する医療情報

特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会
Crohn's & Colitis Foundation of Japan
〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1
社会保険中央総合病院内
TEL: 03-3364-0514 FAX: 03-3364-0515
http://www.ccfj.jp/ メール: info@mail.ccfj.jp

炎症性腸疾患患者さんの下痢 2

国立国際医療センター戸山病院 総合外来部 正田良介

今回は前回の話の元に関連する下痢の話をしてみたいと思います。

潰瘍性大腸炎 (以下 UC) 患者さんの下痢について

1) 滲出性下痢: 活動期 UC 患者さんの下痢の最大の病態は「滲出性下痢」、すなわち原疾患自体による大腸の粘膜障害によるものです。逆に、UC は慢性の「滲出性下痢」の代表的なものです。そのため、この下痢をコントロールする方法は、原疾患の治療ということになります。対症的な止痢薬 (ロペラミドなど) や抗コリン薬は、重症・劇症型では中毒性巨大結腸症などを惹起しうするためむしろ禁忌と考えられています。(付: 寛解期も含めて粘膜透過性の亢進による電解質・水分吸収の抑制による下痢の存在も知られています。)

2) 消化管運動異常: 粘膜の炎症を伴う大腸では過敏性腸症候群が起きやすいことが知られています。急性 (胃) 腸炎後の過敏性腸症候群 (post-infectious IBS) と同じく、大腸の蠕動運動 (腸管内容物を押し出す運動) の亢進や内圧の上昇に対する知覚の過敏 (腹痛の感じやすさ) などが、UC 患者さんにも高頻度に存在すると推測されています。過敏性腸症候群は全人口の 10-20% に存在するとされていますが、UC 患者さんではこの率がより高いと考えている専門医は多いと思います。また、UC が寛解期に入ってもこの過敏性は存在しうものと考えられます。例えば 1 日 6 回の排便があるとすると、「滲出性下痢」によるものでは理論上は夜間も含めて 4 時間間隔で貯留した血性水様便を排便することになります。他方、腸管過敏性による場合は、生理的にも腸管運動が亢進しやすい午前中 (とくに朝食後) に主に排便 (4-6 回程度) があり、排便前の腹痛を伴うことも多いようです。排便回数が多いときでも、その在り方についてよく主治医の先生に説明して下さい。無駄な抗炎症治療を避け、必要時には腸管運動調節薬などによる治療が可能となります。

クローン病 (以下 CD) 患者さんの下痢について

1) 滲出性下痢: 大腸に強い活動性の病変のある CD では、UC と同じく「滲出性下痢」が発生します。ただし、CD では粘膜障害は局所的で典型的な滲出性下痢には必ずし

もならない場合も多いと考えられています。この CD の大腸病変による下痢も、原疾患の治療が必要ということになります。(付: 小腸の病変のみでそれが軽度な場合にはむしろ便秘傾向に傾くことすらありますが、大腸粘膜は内視鏡的に正常に見える場合にも透過性の亢進による電解質・水分の吸収障害による下痢が起きることがあります。)

2) 浸透圧性下痢: 小腸病変をもつ CD では、各種栄養素の吸収不良が発生します。また、腸管腸管瘻によるバイパス (短絡) や頻回の手術による短腸症候群などが併存すると消化吸収不良は著明となり、「浸透圧性下痢」が発生する可能性はより高くなります (吸収されなかった物質による影響もあり、実際には多くの下痢の因子が加わります)。経腸栄養治療自体が浸透圧性下痢を起こす可能性があります。とくに、成分栄養剤は脂肪の含有量が少ないものの、炭水化物はデキストリンとして、タンパク質はアミノ酸として含有されているため、構成成分の分子が小さい (→同じ重量では分子の数が多い=モル数が多い) ことから浸透圧が高くなります。成分栄養剤は消化の過程が不要であり、抗原性が低い点はよいのですが、持続投与でなく一時に大量投与をすると浸透圧性下痢が惹起される原因となります。腸管腸管瘻によるバイパス (短絡) は原疾患の抗炎症治療を行い、閉鎖しない場合には手術を行うこととなります。他方、短腸症候群は残存小腸の長さ、大腸残存の有無、回盲弁機能の有無などに応じて、経静脈栄養・経腸栄養をうまく組み合わせる必要があります。専門医との相談が必要です。そして、下痢があるときには CD に対する経腸栄養治療の投与方法・量に関しても主治医との相談が必要です。

3) 分泌性下痢: 胆汁酸は脂肪の吸収に必要な成分ですが、脂肪の小腸での消化吸収後は回腸末端部から吸収され肝臓へと戻り再利用されます (腸肝循環)。回腸末端部の障害が局所的あるいは軽度な場合には、胆汁酸の再吸収が不完全となり、その一部が大腸へ流入して脱水素胆汁酸 (2 次胆汁酸) となり水分吸収を抑制します。胆汁酸の喪失量が少ない場合には、肝臓での合成増加がそれを補います。他方、回腸末端部が広範囲に切除されたり激しく障害された場合には、胆汁酸の再吸収は全く不可能となり、肝臓での合成が間に合わなくなると胆汁酸のプールは枯渇して、脂肪の吸収自

体が不可能となります。脂肪は分子が大きく浸透圧を上げる作用は弱いので、吸収障害が起きても浸透圧性下痢は起こしにくいと考えられています。しかし、吸収されない脂肪分 (長鎖脂肪酸) は大腸内へ入ると水分の吸収を抑制するとされ、結果として脂肪便が大量に排泄されます。前者の下痢 (胆汁酸の大腸流入) では、胆汁酸のキレート剤であるコlestチラミンの経口投与で治療します。後者の下痢 (脂肪便) では適量の胆汁酸 (ウルソデオキシコール酸など) の経口投与が治療の選択となりますが、脂肪の投与制限は必要となります。

4) 腸管運動異常: UC に比較すると腸管病変は深いものの局所的であるため腸管過敏性は余り高くない場合が多いように思われます。他方、狭窄を伴うことが多く、通過に時間がかかることで細菌の過増殖がおき、その結果として下痢が起きることがあります。炎症による浮腫を改善することで狭窄の解除が可能であれば最適な治療となりますが、手術を含めて検討しても狭窄を解除できない場合には、抗菌薬 (メトロニダゾール、キノロン系抗菌薬など) による過増殖の抑制が必要な場合があります。

UC は大腸の炎症による滲出性下痢が中心であるのに対して、CD は炎症に加え、それ以外の多因子 (浸透圧、浸透圧性と分泌性下痢、および腸管運動異常による下痢) が下痢の発生に関与しており、多面的な対応が必要となります。UC の腸管運動異常による下痢の存在も含めて、自覚症状を可能な限り客観的に主治医の先生に話すことで、より正しい治療方針を決定することが可能になると思います。

病態	疾患	潰瘍性大腸炎 (UC)	クローン病 (CD)
滲出性下痢	原疾患の治療 (5-ASA 製剤、ステロイド、免疫調節薬、白血球除去療法など)	原疾患の治療 (5-ASA 製剤、ステロイド、免疫調節薬、免疫調節薬、抗 α-TNF 抗体治療、外科手術など)	
浸透圧性下痢			脂肪制限食、経腸栄養療法 (内容・投与方法) の調節など
分泌性下痢 (主に 大腸での分泌)			胆汁性: コlestチラミンなど 脂肪性: 脂肪制限食、胆汁酸製剤など
消化管運動異常による下痢	食事・生活指導、消化管運動調節薬、抗不安薬など		食事・生活指導、消化管運動調節薬、抗菌薬など

表 3. 炎症性腸疾患での病態に応じた下痢治療の基本 (まとめ)
両疾患ともに大腸粘膜は寛解期でも透過性が亢進しており、そのため電解質・水分の吸収が低下している可能性がある。水溶性繊維やオリゴ糖などを摂取させることで、大腸内のいわゆる善玉菌による短鎖脂肪酸 (→大腸粘膜のエネルギー源) の産生を促すのも理論的には推奨される。同様に善玉菌であるプロバイオティクスの経口摂取を勧める考え方もある。

術後クローン病に対するレミケード

社会保険中央総合病院 内科 吉村直樹

はじめに

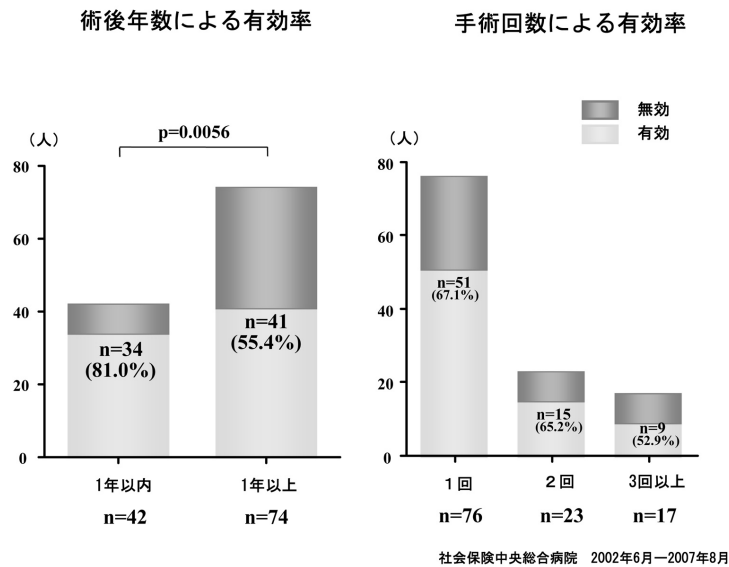
クローン病は原因不明で再燃と緩解を繰り返す慢性の難治性炎症性腸疾患です。潰瘍性大腸炎は大腸全摘術が根治的治療となりますから術後の再燃は原則ありません。しかし、クローン病の手術は潰瘍性大腸炎と異なり狭窄、瘻孔などの解除を目的に行う腸管の部分切除です。術後の再燃、再手術がしばしば問題となります。

レミケードとは

クローン病治療の目標は早期の緩解導入と長期の緩解維持ですが、炎症所見の持続により発熱、腹痛、下痢などの症状を認め、この状態が放置されると器質的病変が進行し狭窄や瘻孔などの合併症が出現します。さらに、合併症が増悪し患者のQOLが低下すると内科治療の限界であり外科的手術の適応となります。したがって、クローン病では発症直後の初期段階で炎症を抑えて緩解導入に持ち込む治療戦略が望まれます。病因に深く関与しているサイトカインTNF- α をターゲットとした生物学的製剤であるレミケード(IFX)が2002年に本邦でも認可されクローン病の治療は大きく変化しました。IFX登場前の本邦におけるクローン病の内科治療は栄養療法と5-ASA製剤、ステロイドが中心でしたが、栄養療法、5-ASA製剤のみでは臨床的に緩解できて内視鏡的緩解導入(粘膜治癒)までは期待できません。一方、ステロイドは強力な抗炎症作用による緩解導入効果は認められますが、緩解維持効果については否定されており緩解後のステロイド減量・中止後により再燃する症例も少なくありません。

IFXの当初の保険適用は活動期クローン病における単回投与、外瘻(痔瘻や皮膚瘻)症例の0、2、6週の3回投与および再燃時の再投与(Episodic投与)でしたが欧米での大規模臨床試験で0、2、6週の3回投与後にも再燃の有無に関わらず8週間毎に計画的(Scheduled)に投与する維持療法により長期緩解維持、及び内視鏡的粘膜治癒

図1

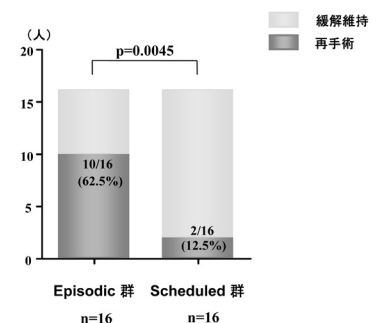


の維持が得られることが明らかになり本邦でも2007年11月に緩解導入時における3回投与、及び維持投与が正式に認可されIFXによる緩解導入率、維持率は向上しましたが、腸管切除術後症例におけるIFXの有効性についてはあまり検討されておりません。

術後症例の検討

今回、腸管切除の既往があり再燃によりIFXを導入した当院通院中の116例のクローン病患者の治療成績を検討したところ75例(64.7%)が有効でありました。術後年数で検証すると術後1年以内の早期投与例は42例中34例(81.0%)が有効でありましたが、術後1年以上経過してから投与した症例の有効率は74例中41例(55.4%)に過ぎず、術後症例でも早期投与の有効性が示唆されました。総手術回数で検討すると1回手術例は76例中51例(67.1%)、2回手術例は23例中15例(65.2%)、3回以上の手術症例の有効率は17例中9例(52.9%)であり手術回数が増えるにつれて有効率は低下しました(図1)。さらに、IFXにより緩解導入できた症例でその後も維持療法を施行した32症例につきEpisodic(E)投与した16例とScheduled(S)投与した16例の2群に分け2群間で再手術率を比較検

図2 再手術率



討したところ、再手術率はE群が10/16(62.5%)、S群が2/16(12.5%)であり(図2)術後でも計画的に維持投与した方が再手術を有意に低く抑えられことが示唆されました。

おわりに

クローン病では術後の再手術も高頻度に認められ、いかに術後の緩解を維持し再手術を回避するかが今後課題となりますが、今回の当院での検討からも手術症例においても術後早期からIFXを投与し計画的維持投与を施行することで、再手術の回避と長期の緩解維持が期待できると思われる。



5-アミノサリチル酸製剤

北里大学東病院消化器内科 小林清典

はじめに

5-アミノサリチル酸製剤 (5-ASA 製剤) は、IBD (潰瘍性大腸炎とクローン病) に対して最も標準的に用いる薬剤で、腸粘膜に直接作用して炎症を鎮静化させる効果があります。本項では、5-ASA 製剤の種類や治療法、IBD に対する治療効果や副作用などについて解説するとともに、現在本邦で開発中の新しい 5-ASA 製剤を紹介します。

5-ASA 製剤の種類

本邦で使用できる 5-ASA 製剤は、サラゾピリン® とペンタサ® の 2 種類です。サラゾピリン® 錠は、スルファピリジン (SP) と 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) が結合した薬剤で、服用すると大部分は大腸の腸内細菌により SP と 5-ASA に分解されます。現在は 5-ASA が有効成分で、副作用は SP によるものと考えられています。ペンタサ® 錠は、5-ASA をエチルセルロース膜で被覆した徐放剤で、内服後小腸から大腸へ移動するうちに 5-ASA を徐々に放出するよう工夫されています。

治療法

5-ASA 製剤の剤形は、錠剤の他にサラゾピリン® は坐剤、ペンタサ® は注腸剤があります。サラゾピリン® は 500mg 錠の 1 種類で、服用量は 2～6g/日 (4～12 錠) です。なお直腸炎型の患者さんにはサラゾピリン® 坐剤も有効で、1～2 個/日を使用します。ペンタサ® は、従来は 250mg 錠のみでした。しかし最近、500mg 錠が使用できるようになり服用数を減らせるようになりました。服用量は、潰瘍性大腸炎は 1.5～4g/日 (500mg 錠で 3～8 錠)、クローン病は 1.5～3g/日 (500mg 錠で 3～6 錠) です。病気が緩解期になれば、服用錠数を減らすようにします。服用回数は、毎食後ではなく朝夕 2 回でも治療効果に影響はあ

りません。なおペンタサ® には注腸剤 (1g/個) もあり、ディスポーザブルで 1 日 1 個を肛門から注入していただきます。

IBD に対する治療効果

潰瘍性大腸炎に対して 5-ASA 製剤は、緩解導入および緩解維持に有効であることが確認されています。ペンタサ® 錠は、服用量が増えるほど治療効果も向上することが明らかされており (図 1)、昨年 12 月から再燃を繰り返す中等症の患者さんに対しては、従来の 1 日 2.25g から 4g まで増量することが可能になりました。なお直腸炎型から左側大腸炎型の患者さんにはペンタサ® 注腸剤も有効で、ステロイド注腸剤と同等以上の効果があります。しかし重症の場合は、5-ASA 製剤のみで緩解導入することは難しく、入院のうえステロイドの経静脈的投与が必要になります。

活動期のクローン病に対しても 5-ASA 製剤は有効ですが、サラゾピリン® 錠は小腸病変には効果がありません。なおペンタサ® 錠は小腸から大腸にかけて放出されるため、クローン病の小腸病変にも有効です。5-ASA 製剤に緩解維持効果があるかどうかは、有効とする報告と余り効果が無いとする報告があります。しかし安全性が高い薬剤であることから、緩解導入後も長期間服用していただく場合が多いです。

注意すべき副作用

サラゾピリン® の副作用の発現頻度は 10～45% と報告されており、多くは服用開始後 1 カ月以内に認めます。副作用の内容は、①過敏症状 (発熱、皮疹、皮膚掻痒症)、②消化器症状 (悪

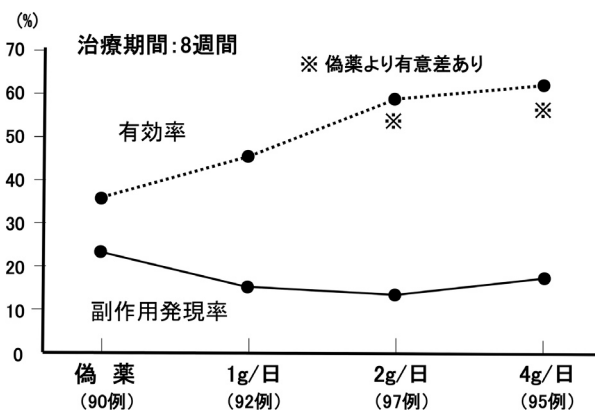
心、嘔吐、食欲不振など)、③全身症状 (頭痛、全身倦怠感、めまい、不眠など) が代表的で、尿や汗が黄染したり男性不妊症 (精子の発育障害) を伴う場合があります。なおサラゾピリン® の副作用は、服用量が多いほど出やすくなるということが明らかにされています。

ペンタサ® の副作用は、サラゾピリン® とほぼ同様ですが下痢を認めることがあります。副作用の発現頻度はサラゾピリン® より少なく、尿や汗の着色や男性不妊症は認めません。なおペンタサ® は、服用量が増えても、副作用の発現頻度は増加しないことが明らかにされています (図 1)。

開発中の 5-ASA 製剤

潰瘍性大腸炎に対する新しい 5-ASA 製剤として、本邦では 3 種類の薬剤 (アサコール® 錠、サロフォーク® 顆粒、リアルダ® 錠) が治験中または治験が計画されています。いずれもペンタサ® と同じ徐放剤で、サロフォーク® 顆粒とリアルダ® 錠は 1 日 1 回のみの服用で、複数回の服用と同じ治療効果が得られることが報告されています。1 日 1 回の服用ですめば、患者さんの負担軽減に役立ちます。また飲み忘れも減ることから、治療効果の向上に寄与するものと考えられます。

図 1 活動期潰瘍性大腸炎に対するペンタサ® 錠の投与量別の有効率と副作用発現率の比較



(Hanauer S, et al. Am J Gastroenterol 1993 から引用、改変)

運動のオススメ

第2回
(全4回)

東京学芸大学
渡邊雅之



トレーニングの原則を知って賢く運動します

適度な運動がからだによいことは、よく知られています。が、問題は「適度な運動」というのが何か、ということなのです。どんな運動を、どのくらいの運動の強さ(運動強度)で、どのくらいの時間(分)・頻度で行うか、その人にとって「適度な運動」となるかを知ることが運動を行う上で、効果と安全の両面から大切です。

そこで登場するのがトレーニングの原則です。この原則を知って、無知や無茶による運動嫌いや障害をなくし、楽しく運動したいものです。ここでは4つの原則を紹介いたします。

オーバーロードの原則

運動して効果を得るためには、運動強度はとつても重要です。あまりに軽い強度では効果が得られませんし、逆に強すぎると障害を招きかねません。その間の適度な強度とは、今ある体力や筋力水準よりもちょっと高いところを指します。その高さの設定こそがトレーニングの腕の見せ所と言えます。強度だけでなく、時間でも同じことが言えます。ちょっと長くすると効果が得られますが、長すぎる逆効果です。

このようにちょっと高い負荷をかけると効果的といえるのがオーバーロードの原則というものです。

漸進性の原則

運動やスポーツをする時、いきなり頑張ってしまうことがあるかもしれません。その結果、翌日かそれ以後に現れる筋肉痛に悩まされる場合があります。いきなり無理することは効果的ではありません。障害をもたらすこともありません。

このように運動の難易度からいえば、やさしいものから徐々に難しく、時間ではいけば、徐々に長く、強度でいけば徐々に強くしてゆくのが漸進性の原則というものです。これを無視して急に負荷をあげることが故障の原因となります。階段をゆっくり時間をかけて上るような感じでしょうか。ずっと同じでも効果は得られにくいものです。

特異性の原則

特異性というのは、例えば、腕の筋肉のトレーニングをすると、そのやり方においてのみ効果が得られことを指します。簡単にいえば、一つのトレーニングが万能ではないということです。ジョギングという、ゆっくり走るトレーニングで鍛えられる脚の筋は、ゆっくり走ることにおいてのみ有効で、短距離ダッシュのようなものには効果はありません。ラスタバートをきかすためにはジョギングだけではだめでダッシュ系のトレーニングが必要なのです。

したがって、一つの動きだけでなく、たくさんのパターンの動きが必要となるのです。全身の筋肉をまんべんなく、いろいろな動き方で、また、スピードを変えて動かすことで実際の運動場面に有効な筋肉がつけられてゆくのですね。

休養の原則

筋力トレーニングした後、鏡の前でボディビルダーのようにポーズする人がいます。が、この方のようにトレーニングしてすぐに効果が表れるわけはありません。筋力トレーニングしますと、筋肉を構成する細胞(筋線維)の一部が壊れてしまいます。そこで筋肉はたんぱく質やホルモンの力を借りて、壊れた部分を直し、強化してゆくのですね。その結果、筋肉はトレーニング後に強くなってゆくのですね。よって、トレーニング後にはたんぱく質や睡眠によるホルモン分泌効果を持たねばならないのです。その期間が「休」に相当し、より強くなってゆくの「養」となります。

つまり、休養の原則とは、トレーニングをして、休んで、養うことが効果的だということと意味します。いや、トレーニング後は、休ませ、栄養等によって養う積極的な意味があるのです。トレーニングしたら、ただ休養するのではいけませんね。

炎症性腸疾患に関する治験情報

潰瘍性大腸炎に対する新しいお薬の候補の治験に参加してみませんか？

潰瘍性大腸炎に対するより良い薬を開発するための治験を実施しています。ぜひ、治験にご協力ください。

治験に参加していただける方

- ◆潰瘍性大腸炎患者さんが対象です。
- ◆血便が見られる方
- ◆年齢：20歳以上、65歳未満
- ◆現在の治療を行っていても症状が改善されない方
- ◆大腸内視鏡検査を受けることができる方
- ◆上記以外の基準によりご参加いただけない場合があります。治験にご参加頂けるか否かは最終的に治験担当医師の判断によりますので、あらかじめご了承ください。

治験の内容

- ◆治験に参加いただく患者さんの治験への参加期間は2～3ヶ月で、そのなかでお薬を飲んでいただきます。
- ◆有効成分を含まないお薬(プラセボ)のみをお飲みいただく場合があります。
- ◆治験にご参加いただいた方のプライバシーは厳守いたします。

治験募集期間 2010年2月まで。定員になり次第終了します。

クローン病に対する新しいお薬の候補の治験に参加してみませんか？

クローン病に対するより良い薬を開発するための治験を実施しています。ぜひ、治験にご協力ください。

治験に参加していただける方

- ◆クローン病と診断された患者さんが対象です。
- ◆年齢：16歳以上、65歳未満
- ◆女性の場合、妊娠中もしくは授乳中でない方
- ◆上記以外の基準によりご参加いただけない場合があります。治験にご参加頂けるか否かは最終的に治験担当医師の判断によりますので、あらかじめご了承ください。

治験の内容

- ◆治験に参加いただく患者さんには、お薬を1日3回、8週間飲んでいただきます。
- ◆有効成分を含まないお薬(プラセボ)のみをお飲みいただく場合があります。
- ◆治験にご参加いただいた方のプライバシーは厳守いたします。

治験募集期間 2010年4月まで。定員になり次第終了します。

治験を実施している医療機関のお問合せは、特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会 (CCFJ) までお願いいたします。

【お問い合わせ先】 特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会 (CCFJ) 電話 0120-600-514 (フリーダイヤル)

一事務局日よりー 9/27(日)味の素スタジアムにて、Nanfesのスポーツ・音楽・アートを楽しむ第1回ウォーク&ランフェスタが行われた。君原健二さん安倍晋三さんら超有名な参加をTVニュースが報道。職種・年代・病気の垣根なく一般市民5,000人の参加者の笑顔・笑い声が、会を運営した800人へのボランティアへのご褒美。CCFJNEWSが発端で始まったNanfes、晴れやかな天気・爽やかな気分、多彩な人々の総和がもたらした豊かな会。参加者・協力者全員に感謝。(東京女子医大IBDセンター飯塚文瑛)

発行 NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会 編集 IBD ニュース編集委員会

本内容の一部または全部を著作権法の定める範囲を越え、無断で複写、複製、転載、テープ化、ファイルに落とすことを禁じます。